

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520121153233

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

“慈济化癌保生方”对化疗后荷瘤小鼠胃肠
功能的影响研究

Experimental Study on the Effect of “CiJi regimen for
curing cancers” on Gastrointestinal Function of Tumor
Chemotherapy Model Mouse

黄俊南

指导教师姓名: 王彦晖 教授

专 业 名 称: 中医内科学

论文提交日期: 2015 年 4 月

论文答辩日期: 2015 年 5 月

2015 年 5 月

「慈济化癌保生方」对化疗后荷瘤小鼠胃肠功能的影响研究

黄俊南

指导教师

王彦晖
教授

厦门大学

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的：当前，肿瘤发病率有上升的趋势，严重威胁人们的身体健康。化疗是现代医学治疗肿瘤的主要手段之一。而化疗药物在许多患者身上出现了较明显的毒副反应，且其远期疗效不容乐观。患者复发率偏高、生存质量下降的问题较为突出。而且西医在化疗后的配套治疗上尚无令人满意的手段，大多在患者病情暂时缓解后采取“等待观察”的办法。由于化疗并不能完全消灭所有的肿瘤细胞，故而这一办法虽然使患者有一个“休养生息”的机会，同时也埋下了肿瘤“卷土重来”的隐患。因此，在化疗后的治疗环节上，选择合适的治疗方式和个性化的治疗方案是有意义的。在这一点上，中医药的介入具有一定优势和积极意义。我们认为“痰、虚、瘀”是肿瘤的基本病机，中医理论认为，“精、气、神”为人身三宝，脾胃为气血生化之源，具有重要的生理功能。基于这样的认识，结合化疗后许多患者体质虚弱的特殊病理特点，给予相应的治疗，有可能降低复发率、提高患者的生存质量，有望取得较好的远期疗效。通过本次实验，期冀研究并证实“慈济化癌保生方”在改善化疗后荷瘤小鼠消化系统功能方面的作用。

方法：健康 4 周龄 KM 小鼠 60 只，SPF 级，雌雄各一半，由厦门大学实验动物中心提供。并且由实验动物中心按 $2 \times 10^7/\text{ml}$ 的浓度在小鼠右前腋下接种肝癌 H22 瘤株，后在实验室常规饲养。接种后 5 天，可见肿瘤生长后开始给药。先一次性按照 200mg/kg 的剂量予以环磷酰胺化疗，造成化疗后模型。然后分成 6 组，分别为：模型组，每天予以生理盐水按 1ml/10g 灌胃；环磷酰胺继续化疗组，给予环磷酰胺 200mg/kg 继续化疗，3 天一次；顺铂继续化疗组，予以顺铂 20mg/kg 继续化疗，3 天一次；中药低剂量组，予以低浓度“慈济化癌保生方”煎剂，1ml 低浓度药液相当于生药 1.48g；中药中剂量组，予以中浓度“慈济化癌保生方”煎剂，1ml 中浓度药液相当于生药 2.97g；中药高剂量组，予以高浓度“慈济化癌保生方”煎剂，1ml 高浓度药液相当于生药 4.45g；中药组均每天给药一次。实验过程中观察小鼠的毛发、活动能力、体重增长等一般状况，每天分别记录小鼠的摄食量。10 天后取血，采用 ELISA 酶联免疫法检测小鼠胃泌素、胃动素、血管活性肠肽等。

结果：

1. “慈济化癌保生方”对实验小鼠体重变化的影响：

模型组、中药低剂量、中剂量、高剂量组体重增加均高于两个化疗组。而低剂量组体重增加最为明显，中剂量、模型组次之。顺铂继续化疗组体重明显降低。

2. “慈济化癌保生方”对实验小鼠摄食量的影响：

除了两个继续化疗组每单位体重摄食量有所降低以外，其余各组小鼠摄食情况大致相当。其中以中药中剂量组单位体重摄食量稍大。

3. “慈济化癌保生方”对实验小鼠胃泌素的影响：

中药中剂量组胃泌素含量最高，高剂量组次之。模型组和顺铂组含量最低。

4. “慈济化癌保生方”对实验小鼠胃动素的影响：

中药中剂量组胃动素含量最高，高剂量组次之。模型组和顺铂组含量最低。

5. “慈济化癌保生方”对实验小鼠血管活性肠肽的影响：

环磷酰胺组血管活性肠肽含量最高，中药中剂量组次之，模型组含量最低。

结论：通过本实验可以得出，“慈济化癌保生方”能明显改善小鼠的一般生活状态，增加小鼠体重和摄食量，对消化系统功能有一定程度的改善作用。能够提高血液中胃泌素、胃动素含量，初步提示了其改善胃肠功能的可能机制。由于血管活性肠肽的生理意义目前尚不十分明确，故实验观察到的“慈济化癌保生方”在一定浓度条件下存在的升高实验小鼠血管活性肠肽的意义尚有待进一步研究探讨。

关键词：慈济化癌保生方 化疗 胃肠功能

Abstract

Research target: At present, the incidence of cancer tends to be on the increase. Cancers, as a type of disease hard to be cured, pose great threat to people's health. Currently, the main treatment for cancer in modern medicine is chemotherapy. But such way of treatment has obviously brought many side effects as well as toxic reactions. Besides, the long-term curative effect is not satisfying. The recurrence rate seems to remain high and the patients' quality of life is also deteriorated, which are two prominent problems facing the medical investigators. In fact, the Western medicine still lacks effective supporting treatments. Therefore the patients have to wait and observe whether the cancer is completely cured after some treatments. However, chemotherapy cannot eradicate all tumor cells; it can only increase the life span of the patients. It will give cancers opportunity to bounce back. Therefore, after treating the cancerous persons with chemotherapy, it's helpful to apply the traditional Chinese medicine and its therapies. The traditional Chinese Medicine propose that: phlegm, deficiency and blood stasis are the basic mechanisms of cancers. According to the theory in traditional Chinese medicine, "Jing", "Qi", "Shen" are three treasures for human body; Spleen and stomach act as the resource of generating and transforming Qi and blood. Giving the fact that many patients will remain weak after receiving chemotherapy, if we use the methods in traditional Chinese medicine, it's entirely possible to reduce the incidence of cancer and improve their life quality after the treatment. Moreover, it's also hopeful to get good long-term effects. Through the following research, we expect to explore and confirm that "CiJi regimen for curing cancers" functions well in improving the alimentary system of cancers-having mice after receiving chemotherapy.

Method: We chose 60 healthy 4-week-old KM mice with 30 female and 30 male. The mice are provided by the Experimental animal center at Xiamen University. All the mice have before had been inoculated with H22 tumor cells against the liver

cancer at the concentration of 2×10^7 /ml and fed normally in the animal center. Medicines were given to the mice 5 days after the inoculation when the cancer is seen to be growing. First, we conducted the chemotherapy with cyclophosphamide at the concentration of 200mg/kg so that the after-chemotherapy model was formed. After that, we divided them into 6 groups. Namely, non-injection group(1), (the mice given intragastric administration every day at the ratio of 1ml/10g); Cyclophosphamide group(2) which uses cyclophosphamide to continue the chemotherapy at the concentration of 200mg/kg every three days; Cis-platinum complexes group(3) which uses Cis-platinum complexes to continue the chemotherapy at the concentration of 20mg/kg every three days; Chinese medicine low dose group(4) which feed the mice with low dose of "CiJi regimen for curing cancers" apozem (1ml apozem=0.148g crude drug); Chinese medicine medium dose group(5) which feed the mice with medium dose of "CiJi regimen for curing cancers" apozem (1ml apozem=0.297g crude drug); Chinese medicine high dose group(6) which feed the mice with high dose of "CiJi regimen for curing cancers" apozem (1ml apozem=0.445g crude drug); the drugs were feed to the mice every day. During the research, we observed changes of the mice's fur, capacity for action and ponderal growth and recorded their amount of food take-in respectively. Ten days later, with ELISA, we drew their blood and test their gastrin, motilin, Gastric vasoactive intestinal peptide and so on.

Result:

1. Influence of "CiJi regimen for curing cancers" on the weight of the lab mice

Group 1 & Group 4 & Group 5 > Group 2 & 3. Mice in group 4 gained weight most obviously followed by group 5 and 1. The mice in group 3 lost weight substantially.

2. Influence of "CiJi regimen for curing cancers" on the food intake of the lab mice

Except for Group 2 & 3 in which the mice's food intake reduced, mice in other groups all took similar amount of food. Among them, mice in group 5 took a little more food than others.

3. Influence of “CiJi regimen for curing cancers” on the gastrin of the lab mice

Group 5>group 6>...>group 1 and 3

4. Influence of “CiJi regimen for curing cancers” on the motilin of the lab mice

Group 5>group 6>...> group 1 and 3

5. Influence of “CiJi regimen for curing cancers” on the Gastric vasoactive intestinal peptide of the lab mice

Group 2>group 5>...>group 1

Conclusion: We can see from this research that “CiJi regimen for curing cancers” can obviously improve the daily health of the mice, make them gain weight and eat more, which resulted from the improvement of their alimentary system. Based on the statistics above, we may conclude that “CiJi regimen for curing cancers” can increase the amount of gastrin and motilin in the blood, which suggests the possibility that it can improve the alimentary system. Since we are still uncertain about the function of the Gastric vasoactive intestinal peptide, the significance of its increasing amount remains to be explored.

Keywords: CiJi regimen for curing cancers; chemotherapy; Gastrointestinal Function

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
第一章 前言.....	1
第二章 材料与方法.....	3
2.1 材料.....	3
2.1.1 实验动物.....	3
2.1.2 瘤株.....	3
2.1.3 主要仪器及材料.....	3
2.1.4 主要试剂和药品.....	3
2.2 实验方法.....	4
2.2.1 “慈济化癌保生方”制备:.....	4
2.2.2 化疗药品的制备:.....	4
2.2.3 模型制备:.....	4
2.2.4 动物分组:.....	4
2.2.5 给药方法:.....	4
2.3 观测指标及方法.....	5
2.3.1 一般情况.....	5
2.3.2 摄食量.....	5
2.3.3 胃泌素、胃动素、血管活性肠肽.....	5
2.3.4 统计方法.....	6
第三章 结果.....	7
3.1 一般观察.....	7
3.2 “慈济化癌保生方”对小鼠摄食量的影响.....	7
3.3 “慈济化癌保生方”对体重变化的影响.....	7
3.4 小鼠胃泌素的变化.....	8
3.5 小鼠胃动素的变化.....	9
3.6 小鼠血管活性肠肽的变化.....	11

第四章 讨论	13
4.1 恶性肿瘤的发病及治疗现状	13
4.2 导师王教授对治疗肿瘤及化疗后中医药介入的观点	13
4.3 “慈济化癌保生方”的组方用意	14
4.4 辨证论治与辨病治疗	17
4.4.1 辨证论治	17
4.4.2 辨病治疗	19
4.5 部分实验相关药物及检测指标的意义	20
4.5.1 顺铂	20
4.5.2 环磷酰胺	20
4.5.3 胃泌素	20
4.5.4 胃动素	21
4.5.5 血管活性肠肽	21
4.6 组方用药与实验结果的关联性分析	22
第五章 结论与展望	24
参考文献	25
附 录	27

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English.....	III
Chapter 1 Introduction	1
Chapter 2 Materials and methods.....	3
2.1 Materials.....	3
2.1.1 experimental animal.....	3
2.1.2 Tumor cells.....	3
2.1.3 The main equipment and materials	3
2.1.4 The main reagents and drugs	3
2.2 Methods	4
2.2.1 How to prepare“CiJi regimen for curing cancers”	4
2.2.2 How to prepare chemotherapy drug.....	4
2.2.3 Model.....	4
2.2.4 Animal grouping	4
2.2.5 Medication... ..	4
2.3 Observation index and method	5
2.3.1 Overview	5
2.3.2 Food intake.....	5
2.3.3 Gastrin、 Motilin、 Vasoactive intestinal peptide	5
2.3.4 Statistical methods	6
Chapter 3 Result	7
3.1 Overview.....	7
3.2 Influence of“CiJi regimen for curing cancers” on the food intake of the mice... ..	7
3.3 Influence of“CiJi regimen for curing cancers” on the weight of the mice	7

3.4 Influence of“CiJi regimen for curing cancers” on the gastrin of the mice ...8	8
3.5 Influence of “CiJi regimen for curing cancers” on the motilin of the mice ..9	9
3.6 Influence of“CiJi regimen for curing cancers”on the VIP of the lab mice.. 11	11
Chapter 4 Disscusion.....	13
4.1 In the pathogenesis and treatment of malignant tumor.....13	13
4.2 Mentor Professor Wang’s view of Treatment of tumor and The intervention of TCM after chemotherapy).....13	13
4.3 The prescribing intention of“CiJi regimen for curing cancers”14	14
4.4 Treatment based on syndrome differentiation and Treatment based on differentiation of disease16	16
4.4.1 Treatment based on syndrome differentiation..... 17	17
4.4.2 Treatment based on differentiation of disease 19	19
4.5 The significance of Some experimental DRUGS and Detection index20	20
4.5.1 Cisplatin20	20
4.5.2 Cyclophosphamide20	20
4.5.3 Gastrin.....20	20
4.5.4 Motilin.....221	221
4.5.5 Vasoactive intestinal peptide21	21
4.6 Correlation analysis of prescription and experimental results22	22
Chapter 5 Conclusion and prospect	24
Reference contents	25
Appendix	27

第一章 前言

近年来，全球范围内恶性肿瘤的发病率有上升的趋势，严重威胁人们的身体健康。根据世界卫生组织 2014 年初发表的《全球癌症报告 2014》（注：主要统计 2012 年的情况），研究称在 2012 年，全球癌症患者和死亡病例都在令人不安地增加，新增癌症病例有近一半出现在亚洲。尤其值得警惕的是，其中大部分在中国，中国新增癌症病例数量高居第一位。在肝、食道、胃和肺等 4 种恶性肿瘤中，中国新增病例和死亡人数均居世界首位。由此可见，我国防治恶性肿瘤的形势相当紧迫和严峻。目前，医学界对于恶性肿瘤的发病机制尚未能达成统一认识。从宏观上来看，其可能原因有生活方式的改变、不良的饮食习惯、环境污染等等。而经过数十年的努力，尽管恶性肿瘤的诊断和治疗水平有较大提高，但是患者的 5 年生存率还不太理想^[1]。目前现代医学治疗恶性肿瘤的主要手段有化疗、放疗、手术治疗等。从短期的情况看，这些手段都能起到不同程度的治疗作用，但是其远期疗效尚难以令人满意。以白血病为例，目前，经过化疗后，其缓解率根据患者年龄和分型的不同可以达到 42% 至 90% 之间^[2, 3]，但是 5 年平均生存率仅为 18.6%^[4]。因此，改进目前主流的肿瘤治疗方案和治疗思路，提高恶性肿瘤患者的生活质量以及远期生存率，任重而道远。中医药在防治恶性肿瘤上有较大的潜力和一定的优势。我国古人在运用中医药治疗相关疾病上积累下来的理论知识和临床经验十分宝贵，对于今天的临床工作依然具有借鉴意义，值得我们积极探索。

不同于目前西医的诊疗思路，中医药治疗肿瘤的指导思路并不注重直接杀伤癌细胞或抑制肿瘤，而是更倾向于着手调整人体的内部环境，着力营造一个不适宜肿瘤生长的“土壤”，间接实现治疗肿瘤的目的。结合临床实际，对恶性肿瘤细胞持续的“围剿”式治疗思路目前仍是主导，但是可以看到，取得疗效的同时大部分患者也付出了沉重的代价。这一现状值得我们反思，而“带瘤生存”的思路未尝没有可取之处。以化疗为例，我们认为，目前西医对恶性肿瘤患者化疗以后的治疗措施尚难称让人满意（或者有的患者因为化疗药的毒副反应太大而不能接受完整的化疗疗程），而改善患者的生存质量，提高其 5 年生存

率，是中医药的优势所在。作为中医从业人员，我们应当在治疗肿瘤的临床工作中力争体现学科特色，取得比较优势。

王教授根据目前大部分恶性肿瘤尚且不能被人类完全攻克现实，认为患者在接受西医化疗后，虽然病情得到一定的缓解，但是多数患者的基本状况较之化疗前不同程度变差，而调理患者的全身状态向来是中医中药的强项。我们可以力求在提高患者的生存率、延长患者存活时间、提高其生活质量等方面有所作为，争取做出一些成绩。据临床观察，化疗后经“慈济化癌保生方”治疗的病人，其症状有不同程度的缓解，生化指标（如相关的肿瘤标志物等）有所改善，生活质量有所提高。初步提示其在改善化疗后患者全身基本状况方面有良好效果。为了进一步证实“慈济化癌保生方”方的作用，根据脾胃为人体“后天之本”的中医理论观点，我们选取消化系统为研究切入点，以化疗后的肝癌H22荷瘤小鼠为动物模型，观察“慈济化癌保生方”对化疗后的荷瘤小鼠胃肠功能的改善作用，并探讨其对小鼠生存质量的影响，从而为进一步开发“慈济化癌保生方”提供初步参考。

第二章 材料与方法

2.1 材料

2.1.1 实验动物

健康 SPF 级 KM 小鼠 (18-22g) 60 只, 雌雄各半, 4 周龄, 由厦门大学实验动物中心提供, 给予常规饲料喂养, 自由摄食及饮水。

2.1.2 瘤株

肝癌 H22 瘤株, 浓度为 2×10^7 个/ml, 由厦门大学实验动物中心提供并接种于实验小鼠右前腋下。

2.1.3 主要仪器及材料

电磁炉 (煎药用, 型号: C21-SDHCBE15, 浙江苏泊尔公司, 杭州)

电子天平 (型号: AR1502CN 奥豪斯仪器有限公司, 上海)

低速多管架自动平衡离心机 (型号: TDZ5-WS 湘仪离心机仪器有限公司, 长沙)

ProlinePlus 移液器 (Biohit 公司, 芬兰)

Thermo MK3 酶标仪 (赛默飞世尔科技(中国)有限公司, 上海)

灌胃针、注射器、大小烧杯若干、纱布、手套、真空采血管、一次性口罩等。

2.1.4 主要试剂和药品

“慈济化癌保生方”中药煎剂: 组方所需中药 (酸枣仁、党参、神曲、山楂、牡蛎、白术、茯苓、丹参等 20 余味中药, 药材共计重量为 356g) 由厦门湖里燕来福国医馆提供。

化疗药品: 顺铂 (齐鲁制药公司生产, 产品批号: 1A1A1402003B)、环磷酰胺 (江苏恒瑞公司生产, 产品批号: 14031425)

试剂盒: 小鼠胃泌素 (Gas)ELISA 试剂盒 (CUSABIO 公司, 批号 H18012546)、小鼠胃动素 (MTL)ELISA 试剂盒 (CUSABIO 公司, 批号

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.